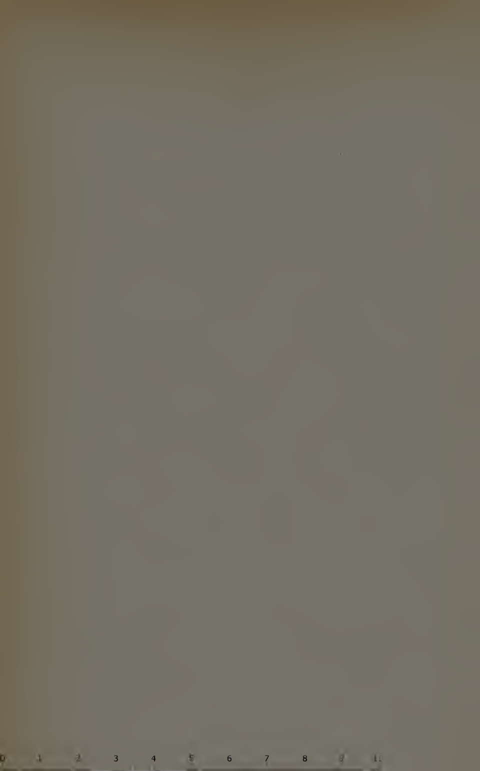
TITRES ET TRAVAUX

DU

Dr PIERRE GLEY



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D APPEL
1, RUE CASSETTE, 1
—
1930



TITRES ET TRAVAUX

DU

Dr PIERRE GLEY



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D APPEL
1, RUE CASSETTE, 1

1930

TITRES SCIENTIFIQUES

1921. Externe des hôpitaux.

1922. Préparateur à l'Ecole des Hautes Etudes (laboratoire de biologie générale du Collège de France).

1923. Certificat de Physiologie générale de la Faculté des Sciences.

1925. Docteur en médecine (prix de thèse : médaille d'argent).

1927. Admis aux épreuves écrites de l'agrégation.

1928. Préparateur au laboratoire de contrôle des médicaments antisyphilitiques de l'Académie de Médecine.

SERVICES MILITAIRES

Appelé sous les drapeaux le 16 avril 1917.

Nommé médecin auxiliaire le 15 avril 1918 et versé au 33e régiment d'infanterie.

Décoré de la Croix de Guerre (citation à l'ordre de la brigade).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

SOMMAIRE

RECHERCHES SUR L'INFLUENCE DES VITAMINES ET DES ACIDES AMINÉS SUR LA CROISSANCE (1)*

Nous avons étudié, M. Champy et moi, l'influence des vitamines et de la lysine sur la croissance des têtards de grenouilles. Cet animal constitue un objet de choix pour ce genre d'expériences, en raison de la rapidité de son développement et des changements si caractéristiques qu'il subit à la métamorphose.

Avec une ration composée d'ovalbuvine et d'amidon, exempte de vitamines, nous avons observé l'apparition d'accidents d'ordre nerveux qui avaient déjà été vus par Billard. Mais ces accidents ne doivent pas être rapportés en réalité à l'absence de vitamine. Ils sont simplement dus à la pauvreté en phosphore de l'ovalbumine. En ajoutant de la lécithine synthétique, exempte de vitamine, à la ration, ces accidents ont en effet disparu.

Avec des rations exemptes de lysine (constituées par de la gélatine, de l'amidon et du tryptophane), nous avons observé l'arrêt total de la croissance, aussi net que celui de témoins soumis au jeûne absolu. Au point de vue histologique, il y a arrêt de la multiplication cellulaire dans tous les tissus sans lésion particulière. Si l'on compare l'action de la lysine à celle de la thyroxine, on est frappé par ce fait que la lysine provoque ou permet la multiplication des cellules de tous les tissus, tandis que la thyroxine provoque la multiplication des cellules de certaines zones différenciées (par exemple, ébauches des pattes et des poumons). La lysine provoque la croissance en équilibre tandis que la thyroxine provoque une croissance différentielle.

* Prière de se reporter à la liste de mes publications (page 23) pour trouver les titres correspondant aux numéros de renvoi.

RECHERCHES SUR LES CAPSULES SURRÉNALES

Ma thèse inaugurale de doctorat en médecine a porté sur l'étude de certaines des fonctions des capsules surrénales. J'ai étudié les troubles moteurs consécutifs à la surrénalectomie double et à l'origine de l'adrénaline.

1° Troubles moteurs consécutifs à l'ablation des capsules surrénales (2). — Les animaux privés de leurs surrénales sont incapables d'effort. Ils réagissent peu ou ne réagissent pas aux excitations, ils sont asthéniques. J'ai eu l'idée de mesurer la chronaxie des nerfs moteurs et des muscles après surrénalectomie pour tâcher de trouver la cause de ces phénomènes.

On sait que dans l'intoxication par le curare la chronaxie du nerf et celle du muscle, normalement égales, deviennent inégales, celle du muscle augmentant alors que celle du nerf ne change pas. Lorsque la chronaxie musculaire a acquis une valeur double de celle du nerf, les influx nerveux moteurs deviennent inefficaces, et il y a paralysie. C'est ce que M. Lapicque a désigné sous le nom d'hétérochronisme.

Or je n'ai pu mettre en évidence de modification de la chronaxie du nerf et du muscle chez la grenouille surrénalectomisée. J'ai au contraire trouvé l'isochronisme, c'est-à-dire l'égalité des deux chronaxies. Ce résultat est en désaccord avec les recherches de MM. Abelous et Langlois qui avaient conclu à l'existence d'une paralysie par curarisation chez les grenouilles surrénalectomisées. Récemment, MM. Abelous et Lassalle ont repris l'étude de la chronaxie des nerfs et des muscles de la grenouille après la surrénalectomie double. Ils ont observé l'hétérochronisme, contrairement à mes constatations, quoique non constamment, et ils ont donné de cette contradiction l'explication suivante : « Il est, d'autre part, des

animaux qui meurent avant que la parésie ait atteint son plus haut degré. Ils meurent par syncope cardiaque. Le cœur de certains animaux présente une sensibilité particulière à ces poisons paralysants qui s'accumulent dans l'organisme en l'absence des surrénales et la mort survient chez eux avant que la quantité de ces poisons soit suffisante pour atteindre gravement l'excitabilité neuro-musculaire *. »

A peu près à la même époque, H. Linford, de Leicester, découvrait un fait nouveau, qui est de nature à changer la position de la question. Etudiant chez la grenouille surrénalectomisée les excitabilités névro-directe et névro-réflexe, H. Linford a observé que la première est conservée, même après la mort (ce qui est contraire à la curarisation), et surtout que la *seconde disparaît progressivement* **. A mon sens, il y a là un phénomène susceptible de donner une orientation nouvelle à cette étude.

2° Origine de l'adrénaline (2, 3, 4). — Avec R. Arnold nous avons répété avec le même insuccès que nos prédécesseurs des essais en vue d'augmenter la teneur en adrénaline de la pulpe surrénale par l'action de phénylalanine, tyrosine et tryptophane, précurseurs possibles de l'adrénaline, au point de vue chimique.

Partant d'expériences de M. Abelous qui avait observé que la pulpe surrénale s'enrichit en adrénaline au contact de certains extraits d'organes, notamment d'extraits de muscles, nous avons essayé de déterminer la substance responsable de cet enrichissement. Comme M. Abelous, nous dosions l'adrénaline à la fois par la méthode colorimétrique à l'iode et par l'action sur la pression artérielle du lapin.

Ces expériences m'ont amené à conclure que cet enrichissement n'est qu'*apparent*. Certains corps, présents dans les extraits d'organes, comme la créatine et l'arginine, possèdent la double propriété de favoriser l'oxydation de l'adrénaline par l'iode et de renforcer l'action hypertensive de l'adrénaline. Ils faussent donc par excès les résultats de ces deux modes de dosage.

* Abelous et Lassalle : Sur l'asthénie consécutive à la destruction des glandes surrénales. *C. R. Biol.*, 20 juillet 1929, t. CI, p. 998.

** Linford. La contraction réflexe de la grenouille surrénalectomisée. *C. R. Biol.*, 6 juillet 1929, t. CI, p. 873.

RECHERCHES SUR LE TRANSPORT HUMORAL DES EXCITATIONS NERVEUSES

1° **Etude didactique** (5). — Dans une leçon faite à la demande de M. le professeur Vaquez à l'amphithéâtre de la clinique thérapeutique de la Faculté de médecine, j'ai exposé l'état actuel de la question du transport humoral des excitations nerveuses en ce qui concerne la physiologie du cœur. J'ai envisagé :

a) L'action des nerfs extrinsèques;

b) L'action des centres intra-cardiaques.

J'ai essayé de montrer comment une hypothèse simple, fondée sur les acquisitions récentes dans le domaine des phénomènes chimiques de l'excitabilité musculaire, peut rendre compte de l'existence dans les liquides de perfusion du cœur de propriétés vago ou sympathico-mimétiques. Cette hypothèse est la suivante. On sait que l'excitation du vague et celle du sympathique modifient la chronaxie du myocarde (diminution pour le vague, augmentation pour le sympathique). On sait, d'autre part, que le dédoublement du phosphagène, composé de créatine et d'acide phosphorique contenu dans les muscles, est en rapport avec la chronaxie (il est modifié dans l'intoxication curarique qui augmente la chronaxie des muscles). Mon hypothèse consiste à supposer que les produits de dédoublement du phosphagène, passant dans le liquide de perfusion, peuvent à leur tour modifier l'excitabilité du myocarde, et cela dans le sens même de l'excitation qui leur a donné naissance. Ainsi pourrait peut-être s'expliquer l'action vago ou sympathico-mimétique des liquides de perfusion du cœur qui apparaîtrait ainsi comme un témoin de l'excitation des

nerfs du cœur et non comme un agent de transport de l'action des nerfs sur le tissu musculaire.

En ce qui concerne l'action des centres intra-cardiaques, j'ai montré, d'après des travaux récents, que l'action des extraits des nœuds du cœur sur la contractilité du myocarde ne leur est pas spécifique. D'autres extraits d'organes (extrait de muscle notamment) la possèdent. Si donc les nœuds contiennent des « substances actives », suivant l'expression de Demoor, celles-ci ne sont pas spécifiques. Le travail du myocarde pourrait par conséquent être favorisé dans l'économie par des hormones provenant des muscles, de la rate, etc..., aussi bien que par celles provenant des nœuds. D'autre part, la théorie de l'action humorale des centres intra-cardiaques se heurte à des objections tirées de l'étude de la conduction de la contraction du myocarde. Ces raisons m'ont fait adopter le point de vue de Léon Fredericq, qui considère cette théorie comme inutile.

2° **Recherches personnelles** (6). — Certains auteurs ont pu mettre en évidence dans le liquide recueilli dans les cavités du cœur pendant l'excitation du pneumogastrique les propriétés de cette excitation elle-même. On a fondé sur des expériences de ce genre la théorie dite du transport humoral des excitations nerveuses, d'après laquelle les nerfs exerceraient leur action sur les tissus par l'intermédiaire d'un agent humoral que leur excitation libèrerait. Brinkman et Van de Velde ont dit que le liquide ainsi recueilli peut également provoquer les actions des terminaisons du pneumogastrique autres que celles dans le cœur, notamment les mouvements de l'estomac. Cela nous a amenés à nous poser, le professeur Gley et moi, la question de savoir si la substance vago-mimétique, à supposer qu'elle existe, se déverse normalement dans la circulation pendant l'action du pneumogastrique sur le cœur et si elle a quelque influence sur les autres organes innervés par ce nerf. Pour la résoudre, nous avons enregistré la sécrétion pancréatique et les mouvements de l'estomac de chiens dont les vagues avaient été sectionnés au niveau du diaphragme; nous excitions alors un grand nombre de fois consécutives le pneumogastrique au cou, obtenant à chaque reprise l'arrêt du cœur. Dans aucun cas

nous n'avons obtenu d'effet moteur ou sécrétoire sur l'estomac ou le pancréas. Au contraire, la sécrétion pancréatique a plutôt été ralentie, ce qui s'explique par la diminution de la circulation due aux excitations répétées du pneumogastrique. Nous en avons conclu que la substance vago-mimétique, si elle existe, ne généralise pas à tous les organes innervés par le pneumogastrique l'excitation de certaines des branches de ce nerf.

RECHERCHES SUR LES FONCTIONS DE REPRODUCTION

1° **La glande du testicule des blennies** (7). — Les blennies sont des poissons acanthoptérygiens dont le testicule possède une glande annexe qui se vide au moment de l'accouplement. Avec M. Champy, nous nous sommes demandé quelle est sa fonction. Or nous avons observé que la membrane des œufs de ces poissons présente un épaississement polaire formé par des filaments élaborés par les cellules folliculeuses. Ces filaments ne sont pas glutineux et les œufs n'adhèrent pas natuellement aux corps étrangers. Mais en y ajoutant du suc testiculaire filtré ils deviennent adhésifs. La glande testiculaire annexe semble donc avoir pour rôle de sécréter un produit qui assure l'adhérence des œufs. Dans la nature, en effet, les œufs doivent rester collés aux pierres du fond.

2° **Recherches sur le corps jaune** (8, 9, 10, 11, 12). — L'étude du rôle des sécrétions internes dans les fonctions de reproduction a fait de grands progrès durant ces dernières années. Les travaux de Pézard sur les effets de la castration chez les Gallinacés et sur ceux des greffes ont définitivement démontré et précisé les modalités de ce rôle. La découverte par Frank (1917), puis par Allen et Doisy (1923) de la folliculine, hormone sécrétée par le follicule de R. de Graaf à maturité, a réalisé un progrès important à la suite duquel on a pu croire le fonctionnement des glandes génitales élucidé, au moins dans ses grandes lignes. En décembre 1927, un mois et demi avant la publication de ma première note sur ce sujet, Simonnet

terminait une série de mémoires sur la sécrétion interne de l'ovaire par la phrase suivante : « Il faut considérer la folliculine comme représentant l'hormone sexuelle spécifique * » et il ne voyait dans le corps jaune qu'un organe accessoire, producteur aussi de folliculine : « En outre, si le corps jaune intervient dans la menstruation, ce n'est vraisemblablement pas par sa régression, mais c'est comme organe producteur de folliculine **. »

A vrai dire, certains auteurs avaient bien soupçonné le rôle inhibitoire que joue le corps jaune dans la fonction sexuelle femelle. On trouvera leurs noms et le résumé de leurs travaux dans mon mémoire de 1928. Mais, si leurs idées étaient justes, ils n'avaient pu en apporter de preuves convaincantes.

Papanicolau, notamment, avait dit qu'il avait obtenu l'inhibition de l'œstrus par le corps jaune, mais ses expériences n'avaient pu être répétées. Frank et Goldberger les ont vivement critiquées ***.

Convaincu pour ma part que certains phénomènes de la fonction génitale femelle, notamment la suspension des règles pendant la gestation, ne peuvent s'expliquer que par une influence inhibitrice du corps jaune sur la maturation des follicules de R. de Graaf, j'essayai de mettre en évidence cette action.

Pour cela, il fallait d'abord isoler un principe actif. En effet, l'anatomie nous montre que le corps jaune est essentiellement un organe temporaire, se formant et régressant périodiquement. Au cours du cycle œstrien, il se forme, après la rupture du follicule de R. de Graaf, aux dépens même de celui-ci, atteint son complet développement au bout d'un laps de temps variable suivant les espèces et régresse lorsque le follicule suivant se développe. Il en résulte que la méthode des injections d'extrait présente un intérêt particulier pour l'étude des fonctions de cet organe. Elle permet en effet de soumettre les animaux en expérience à l'influence de l'hormone de cette glande pendant la durée de temps que l'on veut et d'interrompre cette influence également à volonté.

Mais pour mettre au point la préparation d'un extrait d'or-

* H. Simonnet : Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. 3e mém. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie*, 1927, t. III, p. 764.
** *Ibid.*, p. 756.
*** Voir Frank. *The female sex hormone*, Baltimore, 1929, p. 54.

gane quelconque, il est indispensable, quand on ne connaît pas les propriétés chimiques de l'hormone, de posséder un réactif biologique qui permette de s'assurer qu'après chaque opération chimique subie par l'extrait le principe actif est toujours présent.

C'est l'utilisation de l'action hypoglycémiante des extraits de pancréas, comme réactif biologique de l'insuline, qui a permis à Collip d'isoler cette hormone. C'est l'emploi du phénomène vaginal de l'œstrus qui a permis à Allen et Doisy d'isoler la folliculine du liquide folliculaire.

J'ai eu l'idée de chercher un pareil réactif biologique dans l'action congestionnante de l'hormone du corps jaune sur le tractus génital femelle. Cette action a été observée sur la lapine par MM. Champy et E. Gley. En injectant à des lapines des émulsions aqueuses bouillies de corps jaune frais, ces auteurs ont observé une intense congestion du tractus génital, ovaires, utérus, vagin et mamelles. La congestion peut aller jusqu'à se traduire extérieurement par une hémorragie vulvaire, phénomène qui a été précisément le point de départ des recherches de ces auteurs.

La netteté du phénomène, la facilité des conditions dans lesquelles on peut l'observer, ainsi que le bref délai dans lequel il se produit, m'ont paru devoir le qualifier particulièrement pour être utilisé comme réactif biologique. Cependant, pour des raisons de commodité, pour avoir un plus grand nombre d'animaux à ma disposition, j'ai préféré utiliser un animal plus petit que le lapin.

En injectant sous la peau ou dans le péritoine de cobayes femelles adultes une émulsion aqueuse de bouillie de corps jaune frais de truie, on obtient une congestion intense du tractus génital : utérus, ovaires et mamelles. La réaction est la même que celle de la lapine. Utilisant ce test, j'ai fait des extraits dont on trouvera le mode de préparation dans un mémoire spécial intitulé : « Sur la préparation de l'hormone du corps jaune ». Ces extraits étaient dépourvus de la grande toxicité des simples macérations aqueuses de corps jaune.

La méthode de préparation montre que l'hormone est directement soluble dans l'eau, caractère distinctif d'avec la folliculine. J'ai proposé de l'appeler *lutéocrinine* (*luteus* : jaune

χρίνειν : sécréter), le nom de lutéine désignant déjà une substance grasse pigmentée qui n'a rien à voir avec l'hormone.

En administrant quotidiennement par injections sous-cutanées cette substance à des rates normales, non gravides, et qui présentaient auparavant un cycle œstrien parfaitement régulier, j'ai obtenu l'arrêt complet de ce cycle. Les frottis vaginaux montraient d'une manière constante l'aspect du stade de repos, c'est-à-dire de nombreux polynucléaires et quelques cellules épithéliales. Il ne faut employer pour cette expérience que des rates dont le cycle était auparavant parfaitement régulier, certains sujets présentant des arrêts spontanés pouvant être une cause d'erreur.

L'hormone du corps jaune inhibe donc le rut. Mais la disparition du rut ainsi provoquée pourrait s'expliquer par l'un des deux mécanismes suivants : soit par un arrêt de l'évolution des follicules de R. de Graaf, entraînant l'arrêt de la production de folliculine par ces mêmes follicules, quand ils arrivent à maturité ; soit par une neutralisation *in vivo* de la folliculine par l'hormone du corps jaune administrée. Il est évident que l'examen histologique des ovaires de femelles soumises, depuis un certain temps, à l'action de l'hormone du corps jaune et ne présentant plus de rut permettra de choisir entre ces deux hypothèses, puisqu'il nous renseignera sur la façon dont l'évolution des follicules se fait chez ces femelles.

L'examen histologique du tractus génital de rats soumis depuis un temps suffisant à l'action de l'hormone m'a montré les faits suivants :

Au niveau de l'ovaire, arrêt de l'évolution des follicules de R. de Graaf. Cela indique que l'hormone du corps jaune n'agit pas en neutralisant la folliculine, mais en arrêtant la croissance des follicules et, par conséquent, la production de la folliculine.

L'utérus et le vagin offrent un aspect qui rappelle celui des animaux castrés : atrophie générale, atrophie des cellules de la muqueuse utérine. La muqueuse vaginale est réduite à une ou deux assises comme chez les castrats. Pas de cellules en mitose ; ces faits s'expliquent très bien en admettant que la production de folliculine a été arrêtée et que, par suite, le tractus génital est entré en régression. On sait en effet, d'après

l'étude des femelles castrées, que la folliculine est indispensable au maintien du développement du tractus génital femelle. En somme, il y a eu une véritable castration physiologique.

De ces faits j'ai tiré les conclusions suivantes :

1° Chez les femelles non gravides, l'hormone du corps jaune règle le développement des follicules en le ralentissant. Leo Loeb avait observé que l'ablation du corps jaune hâte l'apparition du rut consécutif à l'opération, ce qui constitue la contre-épreuve des expériences d'arrêt artificiel par administration d'hormone en quantité exagérée ;

2° Cette propriété de l'hormone du corps jaune confirme les hypothèses anciennes (Beard, Prenant) d'après lesquelles le corps jaune arrête l'évolution des follicules pendant la gestation.

Il s'est trouvé que des chercheurs étrangers ont eu la même idée que moi à peu près en même temps, de sorte que mes conclusions ont été rapidement confirmées.

Les Anglais Parkes et Bellerby ont publié dans le numéro du 29 décembre 1927 du *Journal of Physiology* un mémoire dans lequel ils rapportent avoir pu inhiber l'œstrus de la souris avec des extraits de corps jaune. Ma première communication sur ce sujet est du 18 février 1928 ; ces auteurs se trouvent donc avoir la priorité; mais, en fait, on peut dire que nos recherches ont été contemporaines. Quelques mois plus tard, Weichert et Hisaw *, en Amérique, obtenaient le même résultat, et cela avec une préparation tout à fait analogue à la mienne. D'autres auteurs, notamment Macht, Stickel et Seckinger **, confirmaient les faits. Enfin Simonnet, reprenant à son tour la question et revenant par conséquent sur sa première opinion, obtenait également l'inhibition de l'œstrus et l'attribuait, comme moi, à l'arrêt du développement des follicules de R. de Graaf ***.

* Hisaw, Meyer et Weichert : Inhibition of ovulation and associated histological changes. *Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med.*, juin 1928, t. XXV, n° 9, p. 754.

** Macht, Stickel et Seckinger : Effect of luteal injections on œstrous cycle of the guinea pigs. *Americ. Physiol. Soc. Proc.*, avril 1928.

*** Brouha et Simonnet : Recherches expérimentales sur le corps jaune. 3e réunion de l'Assoc. des Physiologistes. *Ann. de Physiol. et de Physicochim.*, 1929, t. V, p. 567.

3° L'action des sels métalliques sur le cycle ovarien (13). — On avait observé l'infécondité ou l'aménorrhée chez les femelles au cours de certaines intoxications (saturnisme, phosphate d'alumine).

Dans des expériences faites sur le même plan que celles que j'avais faites sur le corps jaune, j'ai cherché si les sels de plomb, d'aluminium, de baryum et de thallium, administrés à fortes doses, mais pendant un court intervalle de temps, ont une action sur l'œstrus. Mes expériences ont été négatives. Ces sels ne paraissent pas avoir d'action spécifique comparable à celle du corps jaune sur le cycle ovarien.

4° Réflexe d'embrassement des grenouilles (14). — On sait que les grenouilles mâles présentent au moment des amours un réflexe spécial, le réflexe d'embrassement, grâce auquel elles enserrent entre leurs pouces le corps de la femelle. En collaboration avec G. Brossard, nous avons pu provoquer ce réflexe, chez des sujets qui ne le présentaient pas spontanément, à la suite d'injections d'extrait de testicules frais de taureau. Nous nous proposons, dans des recherches en cours, d'utiliser ce test pour chercher :

1° A isoler un principe actif;

2° A essayer de trancher la question de la pluralité de l'hormone mâle. Certains auteurs viennent en effet d'isoler du testicule et de l'urine de sujets mâles un principe actif sur la croissance de la crête du chapon. Il serait intéressant, à mon sens, de savoir si ce principe est le même que celui qui provoque l'instinct sexuel ou, d'une façon plus générale, les phénomènes de maturité sexuelle dépendant du système nerveux.

RECHERCHES SUR L'ACTION CARDIO-VASCULAIRE DE L'INSULINE (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

A l'instigation de M. le professeur Vaquez, j'ai étudié, en collaboration avec le Dr Kisthinios, d'Athènes, les causes physiologiques de l'action thérapeutique de l'insuline dans d'autres affections que le diabète. Certains auteurs, M. Ambard notamment, avaient en effet signalé depuis plusieurs années les bons effets du traitement insulinique dans certaines affections cardio-vasculaires, telles que l'hypertension artérielle, les artérites, l'angine de poitrine, les ulcères variqueux atones, etc. Toutefois ces effets étaient inconstants et restaient quelque peu mystérieux.

D'autre part, en physiologie, certains auteurs disaient que l'insuline n'agit pas sur la pression artérielle (Plumier-Clermont et Carot) et d'autres qu'elle l'abaisse (Sammartino et Liotta, Maniscalco). Nous avons facilement trouvé la cause de ces divergences. Ces auteurs n'avaient pas employé les mêmes marques d'insuline ; les uns, employant des insulines très purifiées, disposaient de produits contenant la substance hypoglycémiante presque pure et n'observaient pas d'action sur la pression ; les autres, utilisant des insulines moins pures, injectaient en même temps la substance hypoglycémiante et quelque matière étrangère provenant également du pancréas et dont la préparation n'avait pas été débarrassée, capable d'abaisser la pression. Nous avons donné pour preuves de notre façon de voir les faits suivants :

1° A pouvoir hypoglycémiant égal, les différentes préparations d'insuline agissent différemment sur la pression artérielle du chien : les unes l'abaissent, les autres peu ou pas.

2° Dans une insuline abaissant fortement la pression artérielle du lapin, nous avons séparé la substance hypoglycémiante en la précipitant par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation. Le liquide restant, après élimination du sulfate d'ammoniaque en excès, s'est montré sans action sur la glycémie du lapin et avait conservé dans son intégralité le pouvoir d'abaisser la pression.

A la suite de ces recherches, un extrait pancréatique fut préparé selon les données que nous avions publiées. Des recherches cliniques furent faites par M. Vaquez et ses collaborateurs Giroux et Kisthinios à l'aide de ce produit. Voici leur conclusion en ce qui concerne l'angine de poitrine.

« En résumé, nous pensons être autorisés à dire que le meilleur traitement de l'angine de poitrine d'effort, et également de décubitus, consiste actuellement dans l'emploi de l'extrait pancréatique désinsuliné de Pierre Gley et Kisthinios. Peut-il conduire à la guérison complète ? Nous ne sommes pas encore autorisés à le dire ; en tous cas, les rémissions sont certaines, les insuccès très rares, et peut-être, en apprenant à mieux manier le médicament, arriverons-nous à prolonger les unes et à réduire de beaucoup le nombre des autres. Aucun des traitements proposés jusqu'ici, y compris l'intervention chirurgicale, dont nous sommes de moins en moins partisans, n'a donné de pareils résultats et c'est, dans la thérapeutique de cette cruelle affection, un progrès dont il n'est pas besoin de souligner l'intérêt *. »

On peut se demander quelle est la nature de cette substance si intéressante au point de vue thérapeutique. C'est la question qu'à la suite de nos travaux MM. Villaret, Justin Besançon et Cachera se sont posée et ils ont dit que ce pouvoir hypotenseur des extraits pancréatiques est dû à un mélange de choline, d'histamine et de peptone **.

Ils s'étaient fondé sur des réactions chimiques ou pharmacologiques que présentent bien ces corps, mais qui n'en sont pas spécifiques (par exemple, l'action sur le muscle utérin).

* Vaquez, Giroux et Kisthinios : De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de l'angine de poitrine. *La Presse Médicale*, 2 octobre 1929.

** Villaret, Justin Besançon et Cachera : *La Presse Médicale*, 15 mai 1929.

Je ne crois pas pour ma part que leur opinion soit exacte, car :

1° Les extraits pancréatiques conservent intégralement leur action hypotensive après atropinisation, alors que celle de la choline est abolie dans ces conditions ; c'est, du reste, ce que M. Pachon avait déjà vu en 1910 et il avait conclu que le pouvoir hypotenseur du pancréas ne peut être attribué, même partiellement, à la choline ;

2° Chez le lapin anesthésié par l'uréthane, l'histamine est *hypertensive,* ainsi que l'ont montré Dale et Laidlaw. Or, dans les mêmes conditions, les extraits pancréatiques conservent leur effet hypotenseur.

Combinant ces deux épreuves, on observe qu'un mélange de choline et d'histamine est *hypertenseur* chez le lapin anesthésié par l'uréthane et atropinisé, tandis que les extraits pancréatiques conservent leur pouvoir *hypotenseur* ;

3° Le lapin, animal dont les extraits pancréatiques abaissent la pression, est insensible à l'intoxication peptonique (Fano, Nolf, Arthus, etc.). Cela met évidemment la peptone hors de cause.

On peut se demander également quel est le mode d'action des extraits pancréatiques sur l'organisme. La première idée qui vient à l'esprit est de rapporter cette action thérapeutique au pouvoir hypotenseur. Mais un argument très frappant doit la faire écarter : les malades atteints d'angine de poitrine ont souvent une tension artérielle normale et M. Vaquez et ses collaborateurs ont obtenu d'excellents résultats thérapeutiques dans des cas d'angor dans lesquels précisément la pression était normale *.

Nous avons fait au laboratoire, en collaboration avec MM. Vaquez et Kisthinios, des expériences qui plaident dans le sens d'une action trophique ; étudiant l'action des extraits pancréatiques désinsulinés sur la toxicité de l'adrénaline, nous avons vu :

1° Que cette toxicité est atténuée ;

2° Que l'œdème aigu du poumon que provoque d'habitude l'adrénaline est supprimé. Chose particulièrement intéressante à noter, ce dernier phénomène s'observe encore si l'injection

* Voir *Bull. Acad. de Méd.*, 18 février 1930. Intervention de M. Vaquez.

d'extrait pancréatique a précédé, même de quarante-huit heures, celle de l'adrénaline. Il ne peut évidemment s'agir dans ce cas d'un simple antagonisme vis-à-vis des actions sur la pression artérielle et il faut bien admettre une action trophique.

D'heureux résultats obtenus par M. Vaquez et ses collaborateurs dans le traitement des ulcères variqueux atones, d'autres publiés par Dimitracoff (de Sofia) dans des cas d'ulcères gastriques fortifient cette idée *.

Cette substance si intéressante au point de vue thérapeutique est-elle une hormone et joue-t-elle un rôle physiologique ? C'est ce que vient de conclure Frey, un auteur allemand qui, indépendamment de nous, a isolé du pancréas une substance hypotensive qu'il a utilisée avec succès dans le traitement des affections cardio-vasculaires et qu'il dénomme « hormone circulatoire ». D'après ses travaux, cette hormone serait éliminée par l'urine **. Cependant, on ne peut affirmer l'existence d'une sécrétion interne en se fondant seulement sur les propriétés des extraits d'organes. L'histoire de l'étude de l'hypophyse en fournit des exemples saisissants (par exemple, l'action sur la diurèse). Aussi me suis-je gardé de parler d'un tel rôle avant de pouvoir en donner des preuves convaincantes.

* Voir *Bull. Acad. de Méd.*, 18 février 1930. Intervention de M. Vaquez.

** Frey : *Münch. med. Woch.*, 27 novembre 1929, t. LXXVI, n° 47.

RECHERCHES SUR LES ARSÉNO-BENZOLS (24, 25).

Lors de mon séjour au laboratoire de contrôle des médicaments antisyphilitiques, en qualité de préparateur, j'ai travaillé sur la question des arséno-benzols.

1° Avant même d'entrer dans ce service, j'ai rédigé pour l'Académie de Médecine un rapport sur le contrôle physiologique des arséno-benzols. Ce rapport n'était et ne pouvait être que livresque, car, à cette époque, je n'avais pas fait moi-même ou vu faire de contrôle de ce genre. Néanmoins, en me fondant sur les travaux publiés sur ce sujet, j'ai recommandé le choix de la souris pour cette épreuve, bien que les industriels français employassent de préférence le lapin. Cette conclusion fut critiquée par M. Launoy, professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie, qui soutenait que l'épreuve sur lapin est préférable. Par la suite la Commission du Codex, dans un additif au Codex paru en avril 1927, a adopté la souris comme animal d'épreuve.

2° L'épreuve de la toxicité des arséno-benzols sur la souris présente l'inconvénient technique suivant : les moyens employés communément pour réaliser la contention nécessaire en vue de l'injection des solutions dans une veine caudale sont longs. Or l'épreuve doit porter sur 20 sujets, d'où perte de temps considérable.

Pour y remédier, j'ai imaginé un petit appareil fabriqué de mes mains d'abord avec des moyens de laboratoire, puis construit par M. Gauthier, qui permet de réaliser cette contention en *deux* secondes. L'appareil consiste en une boîte dont la cavité intérieure a les dimensions du corps de la souris. Une

fente placée à l'arrière laisse passer la queue. La bête prise par la queue est placée dans la boîte qui se ferme automatiquement et la queue seule dépasse, prête pour l'injection.

3° En collaboration avec M. le professeur agrégé Richet, directeur du service, nous avons mis au point une nouvelle méthode de mesure de pouvoir curatif des arséno-benzols. Le principe en est le suivant : on place des trypanosomes du nagana prélevés sur une souris infestée dans des solutions d'arsénobenzol de titres variés et on cherche pour quel titre ils sont tués. Les conditions de fixité de la souche, de pH des solutions, de durée de l'action de l'arséno, de température, étant les mêmes, on obtient des chiffres qui dans nos expériences se sont montrés constants pour les mêmes produits, mais variables d'un produit à l'autre.

Cette méthode, en raison de sa rapidité d'exécution et de sa précision, nous a paru meilleure que celle recommandée par la Commission internationale de Genève et qui consiste à chercher quelle est la dose nécessaire pour guérir des souris infestées de nagana.

RECHERCHES CYTOLOGIQUES SUR LES OVOCYTES DES POISSONS (26).

En collaboration avec M. Champy, nous avons étudié la cytologie des œufs d'un certain nombre d'espèces de poissons. Nous avons décrit dans les œufs des téléostéens un appareil filamenteux qui naît autour du centrosome et semble jouer un rôle considérable au début de la vitellogénèse.

LISTE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

(*Les numéros d'ordre renvoient aux citations du texte.*)

---

1. Influence des vitamines et des acides aminés sur la croissance des larves de grenouille (en collaboration avec Ch. Champy). *Soc. de Biol.*, 7 juillet 1923, t. LXXXIX, p. 374.
2. Contribution à l'étude des fonctions des surrénales. *Thèse*, Paris, 1925, mention : *Très bien*.
3. Sur l'origine de l'adrénaline (en collaboration avec R. Arnold). *Soc. de Biol.*, 23 mai 1925, t. XCII, p. 1413.
4. Renforcement de l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline par la créatine et la créatinine (en collaboration avec R. Arnold). *Soc. de Biol.*, 23 mai 1925, t. XCII, p. 1415.
5. Ce qu'il faut penser des hormones cardiaques. *Le Progrès médical*, 10 avril 1930.
6. Sur la présence dans le sang d'une substance à action dite vagale (en collaboration avec E. Gley). *Soc. de Biol.*, 30 janvier 1926, t. XCIV, p. 269.
7. La glande du testicule des blennies et sa signification (en collaboration avec Ch. Champy). *Bull. de la Soc. zoologique de France*, 1922, t. XLVII, p. 199.
8. Sur l'inhibition de l'ovulation par le corps jaune. *Soc. de Biol.*, 18 février 1928, t. XCVIII, p. 504.
9. Sur l'extraction de l'hormone du corps jaune. *Soc. de Biol.*, 9 mars 1928, t. XCVIII, p 656.
10. Modifications histologiques du tractus génital femelle sous l'action de l'hormone du corps jaune *Soc. de Biol.*, 17 mars 1928, t. XCVIII, p. 834.
11. L'hormone du corps jaune et son action sur l'ovulation. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, septembre 1928, t. XXVI, p. 398.
12. Sur la préparation de l'hormone du corps jaune. *Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, septembre 1929, t. XXVIII, p. 528.
13. L'action de certains sels minéraux sur le cycle ovarien. *Arch. intern. de Pharmacody.*, t. XXXVIII.

14. Production expérimentale du réflexe d'embrassement de la grenouille (en collaboration avec G. Brossard). *Soc. de Biol.*, 25 juin 1929, t. CI, p. 757.
15. L'action de l'insuline sur la pression artérielle (en collaboration avec N. Kisthinios). *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 27 novembre 1928, t. C, p. 40.
16. Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques (en collaboration avec N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 15 décembre 1928, t. XCIX, p. 1840.
17. A propos de l'action des extraits pancréatiques sur la pression artérielle (en collaboration avec N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 12 janvier 1929, t. C, p. 90.
18. L'étalonnage physiologique des substances hypotensives (en collaboration avec N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 9 février 1929, t. C, p. 396.
19. Sur l'existence, dans les extraits pancréatiques, d'une substance hypotensive distincte de l'insuline (en collaboration avec N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 13 avril 1929, t. C, p. 971.
20. Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas (en collaboration avec M. le professeur Vaquez et N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 20 avril 1929, t. C, p. 1088.
21. Remarque à propos des communications récentes de G. Boivin sur l'action hypotensive des extraits d'organes (en collaboration avec N. Kisthinios). *Soc. de Biol.*, 15 juin 1929.
22. Recherches sur la substance hypotensive du pancréas (en collaboration avec N. Kisthinios). *La Presse Médicale*, 2 octobre 1929. Traduct. italienne in *La Riforma medica*, 16 novembre 1929, t. XLV, p. 1554-1560.
23. Sur la nature de la substance hypotensive du pancréas (en collaboration avec N. Kisthinios). *La Presse Médicale*, 12 avril 1930.
24. Rapport sur le contrôle physiologique des arséno-benzols (rapport présenté à l'Académie de Médecine). *Bull. de l'Acad. de Méd.*, mai 1927.
25. Sur la toxicité de certains composés arsenicaux vis-à-vis du trypanosome *in vitro* (en collaboration avec Ch. Richet fils). *Soc. de Biol.*, 29 juin 1929, t. CI, p. 802.
26. Observations cytologiques sur les ovocytes des poissons et de quelques autres vertébrés (en collaboration avec Ch. Champy). *Archives d'anatomie microscopique*, 1923.

Paris. — Imp. de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette. — 1930.